

На правах рукописи



Чуканов Никита Владимирович

ТЕРМИЧЕСКИЕ И КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ПРЕВРАЩЕ-
НИЯ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-
b]ИЗОКСАЗОЛА

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2009

Работа выполнена в Новосибирском Институте органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор Резников В.А.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук
доцент Колтунов К. Ю.

кандидат химических наук
Генаев А. М.

Ведущая организация:

НИИ физической и органической
химии ЮФУ (г. Ростов-на-Дону)

Защита состоится « 25 » декабря 2009 года в 9¹⁵ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «10» ноября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д. х. н.



Петрова Т. Д.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гетероциклические соединения являются объектом изучения химиков-органиков в первую очередь в связи с тем, что они обладают различной биологической активностью. Ещё один аспект химии гетероциклических соединений заключается в том, что они могут являться предшественниками других гетероциклов, а также, ациклических соединений. В этом смысле очень показательным примером являются производные 2,3-дигидроизоксазола, изучение возможных трансформаций которых начато в 60-х годах прошлого столетия и к настоящему времени показано, что они являются полезными исходными соединениями в синтезе представителей широкого класса органических соединений. Однако литературные данные об этих соединениях ограничены сведениями о производных 2,3-дигидроизоксазола, не содержащих гетероатомных заместителей. В то же время, подобные соединения могли бы, по-видимому, претерпевать превращения, которые не являются характерными (и известными) для изученных производных 2,3-дигидроизоксазола.

Одним из малоизученных классов производных 2,3-дигидроизоксазола являются гидрированные производные имидазо[1,2-*b*]изоксазола. Атом азота N1 в этих соединениях в составе имидазольного кольца можно рассматривать как гетероатомный заместитель в положении 3 изоксазолинового цикла, способный определять ряд особенностей в химических свойствах этих соединений. В частности, реакции 2,3-дигидроизоксазолов с кислотами практически неизвестны, в то же время, наличие нуклеофильного центра в гидрированных производных имидазо[1,2-*b*]изоксазола позволило бы ожидать протекания подобных реакций. Характерным направлением превращений 2,3-дигидроизоксазолов являются термические перегруппировки. Направление таких перегруппировок и строение продуктов в значительной степени зависят от природы заместителей и их взаимного расположения. В связи с этим, есть основания полагать, что гетероатомный заместитель у изоксазолинового цикла в составе молекулы гидрированных производных имидазо[1,2-*b*]изоксазола будет оказывать заметное влияние на направление таких перегруппировок.

Цель работы – изучение превращений производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола и 3,7а-дигидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола в кислой среде, определение продуктов и ключевых стадий процесса. Исследование внутримолекулярных термических перегруппировок производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола и выявление их кинетических особенностей: влияние среды и заместителей на скорость процесса, а также изучение механизма перегруппировок с использованием квантово-химических расчётов. Изучение синтетических возможностей этих реакций.

Научная новизна и практическая значимость. В кислой среде, как было показано, производные как 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола, так и 3,7а-дигидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола превращаются в тризамещённые изоксазолы. Производные изоксазола образуются также при действии некоторых электрофильных реагентов – хлористого бензоила, эфира трёхфтористого бора, брома. На первой стадии происходит протонирование (присоединение электрофила) по атому азота N1, после чего происходит разрыв связи C7а-N1, отщепление катионного фрагмента и образование тризамещённых изоксазолов.

Обнаруженный путь синтеза тризамещённых изоксазолов путём реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов к гетероциклическим нитронам ряда 4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксида и 4*H*-имидазол-3-оксида и последующего раскрытия образующихся циклоаддуктов в кислой среде отличается от традиционного, основанного на использовании реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к алкенам, образованием единственного региоизомера.

При термоллизе производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола протекают внутримолекулярные перегруппировки по двум направлениям: с образованием азометиновых илидов, либо с миграцией заместителя из положения 7а к атому азота N4. Первое направление включает, по-видимому, промежуточное образование ацилазиридина. Что касается второй перегруппировки, то на примере производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола нами впервые продемонстрирована общность этого направления реакции, выделен ряд продуктов миграции заместителя и выявлены некоторые закономерности. Было показано, что в качестве мигрирующей группы может выступать ароматический заместитель или стирильная группа. Полученные данные позволили составить реакционные серии и выявить кинетические особенности этой перегруппировки с целью выявления механизма процесса.

Показано, что кинетическая кривая подчиняется уравнению первого порядка, что говорит о мономолекулярности процесса. Увеличение полярности растворителя заметно ускоряет процесс миграции заместителя. Этот факт свидетельствует о полярном переходном состоянии. Было показано, что скорость миграции ароматического заместителя заметно увеличивается при наличии π-донорных заместителей в кольце. Полученные экспериментальные данные наиболее адекватно объясняются согласованным механизмом для этой перегруппировки.

На основании того факта, что реакция ускоряется в полярных растворителях, был сделан вывод о том, что она протекает через полярное переходное состояние в котором частичный положительный заряд локализован на ароматическом фрагменте а отрицательный – на енолят-анионном фрагменте. π-Донорные заместители в ароматическом кольце стабилизируют частичный положительный заряд, снижая, тем самым активационный барьер реакции.

Для данной перегруппировки с привлечением *ab initio* расчётов проведённых в базисе 3z, построен энергетический профиль и определены строение и энергетические характеристики переходных состояний.

Совокупность экспериментальных данных и результатов расчётов позволила предложить модель согласованного процесса, не противоречащую экспериментальным фактам. Использование *ab initio* расчётов, а также выявленных закономерностей позволяет прогнозировать реакционную способность производных тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола в плане миграции заместителя.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на Объединённом семинаре НИОХ СО РАН; отдельные части работы были представлены на Молодёжных научных конференциях по органической химии (Екатеринбург 2006, Москва 2006), на Международной конференции по органической химии (Санкт-Петербург 2008).

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 3 статьях и тезисах 3 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (112 наименований). Работа содержит 65 схем, 15 таблиц и 9 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обосновывается актуальность темы, показаны научная и практическая значимость, выбор объектов и цель исследования.

Первая глава является обзором литературным данных о реакционной способности производных 2,3-дигидроизоксазола.

Вторая глава - обсуждение полученных результатов, включает разделы: Взаимодействие производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-б]изоксазола с кислотами; Механизм реакции производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-б]изоксазола с кислотами; Взаимодействие производных 3,7а-дигидроимидазо[1,2-б]изоксазола с кислотами; Термически инициируемые перегруппировки; Механизмы термических перегруппировок.

Третья глава - экспериментальная часть. В ней представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов, расчетов, синтеза соединений и данные ЯМР, масс-, УФ- и ИК-спектров, РСА, температуры плавления и данные элементного анализа.

1. Взаимодействие производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-б]изоксазола с кислотами.

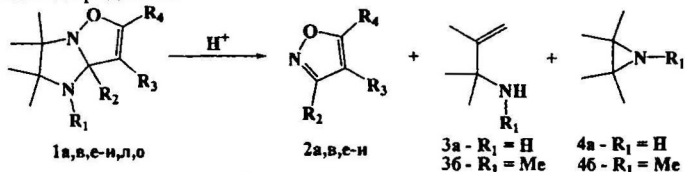
Таблица 1. Производные 7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-б]изоксазола 1.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1а	H	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1б	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1в	H	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1г	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1д	H	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1е	H	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1ж	H	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	C ₆ H ₅
1з	H	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	C ₆ H ₅
1и	H	Me	COMe	C ₆ H ₅
1к	H	CH=CH-C ₆ H ₅	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1л	Me	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1м	Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1н	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1о	Me	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	C ₆ H ₅
1п	H	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	C ₆ H ₅
1р	H	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	COMe	C ₆ H ₅
1с	H	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CN	C ₆ H ₅

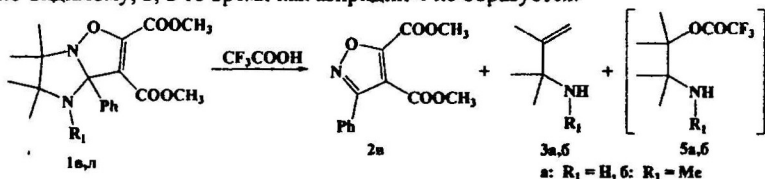
Отличительной чертой производных 2,2,3,3-тетраметил-7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-б]изоксазола **1** (табл. 1), является наличие атома азота N1 в качестве заместителя при 4-изоксазолиновом цикле. В связи с этим, протекание ре-

акций, например, электрофилов (протона и др. частиц) по этому атому было бы вполне ожидаемо.

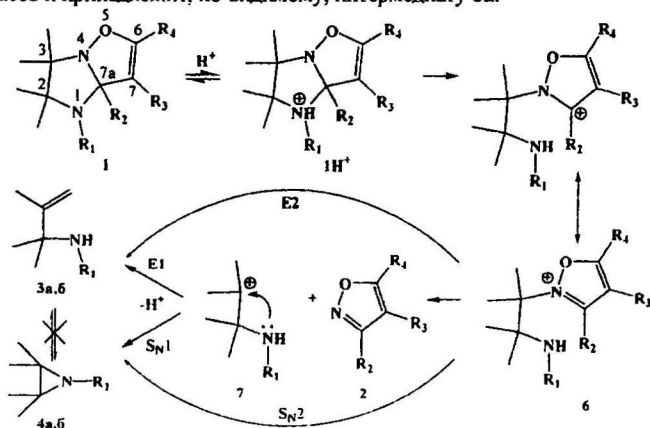
Показано, что при действии протонных кислот (*пара*-толуолсульфокислоты, трифторуксусной кислоты) на 1, происходит образование тризамещенных производных изоксазола 2 и смеси 1,1,2-триметилпроп-2-ениламина 3 и 2,2,3,3-тетраметил-азиридина 4.



По данным спектров ЯМР ^1H реакционных смесей, соотношение азиридина 4 и амина 3 не изменяется во времени, причём это соотношение не отвечает положению термодинамического равновесия, поскольку зависит от структуры исходных циклоаддуктов 1, при прочих равных условиях. При проведении реакции 1в,л в трифторуксусной кислоте, наряду с изоксазолом 2в, образуются амины 3 и, по-видимому, 5, в то время как азиридин 4 не образуется.



Можно полагать, что на первой стадии происходит протонирование по атому азота N(1) исходного соединения 1, приводящее к разрыву связи C(7a)-N(1) с образованием ароматического катиона 6, достаточно устойчивого в условиях реакции. Так, в спектре ЯМР ^1H раствора 1а и *пара*-толуолсульфокислоты в дейтерометаноле наряду с сигналом протонов метильной группы C(7a)Me (1.76 м.д.) наблюдается сигнал протонов метильной группы при 2.62 м.д., который не исчезает в течение нескольких десятков часов и принадлежит, по-видимому, интермедиату 6а.



На следующей стадии происходит отщепление изоксазола 2 (сигнал протонов метильной группы для 2а С(3)Me 2.46 м.д.) с образованием аминов 3 и 4. Возможно протекание по трём путям: первый – образование третичного карбокатиона 7, который может циклизироваться в азиридин 4 (S_N1) или образовать амин 3 ($E1$). Второй путь – согласованное элиминирование типа $E2$, приводящее к амину 3. Третий путь – внутримолекулярное нуклеофильное S_N2 замещение аминокгруппой, приводящее исключительно к образованию азиридина 4.

Таблица 2. Содержание аминов 3а,б, 4а,б и 5а,б в реакционных смесях.

Реагент	Дейтерометанол – <i>пара</i> -толуолсульфокислота		Трифторуксусная кислота	
	амин 3	азиридин 4	амин 3	амин 5
1в ($R_1 = H$)	70%	30%	45%	55%
1л ($R_1 = Me$)	17%	83%	32%	68%

Относительно высокое содержание амина 3 при переходе от метанольного раствора *пара*-толуолсульфокислоты к трифторуксусной кислоте – значительно менее основной среде (табл. 2), свидетельствует против механизма $E2$. С другой стороны, отсутствие устойчивого к действию кислот азиридина 4 при проведении реакции в трифторуксусной кислоте, может свидетельствовать против внутримолекулярного нуклеофильного замещения в катионе 7 (S_N2). Введение заместителя R_1 к атому азота должно уменьшать его нуклеофильность в S_N2 процессе, снижая тем самым долю продукта 4. В действительности, введение метильной группы, напротив, увеличивает содержание азиридина 4 в реакционной смеси примерно в 11 раз, что также свидетельствует против механизма S_N2 . Таким образом, наиболее вероятным представляется путь, ведущий через образование катиона 7.

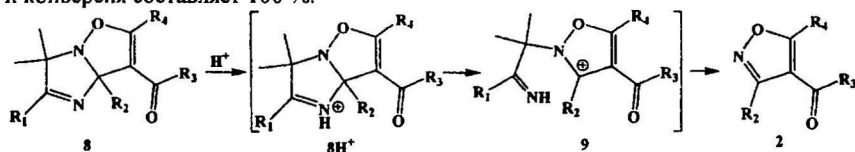
Показано, что взаимодействие циклоаддуктов 1 с другими электрофилами также приводит к расцеплению имидазольного цикла с образованием изоксазолов 2. Так, при реакции 1л с небольшим избытком эфира трёхфтористого бора или хлористым бензоилом в безводном ДМСО при комнатной температуре, по данным спектров ЯМР 1H , образуется изоксазол 2в. Реакция же с бензилхлоридом или метилиодидом в тех же условиях не происходит. Соответствующий изоксазол 2ж также образуется при действии на циклоаддукт 2о брома в хлороформе при 0 °С.

2. Взаимодействие производных 3,7а-дигидроимидазо[1,2-б]изоксазола с кислотами.

Использование обнаруженного превращения 1 в изоксазолы 2, не смотря на высокие выходы и региоселективность процесса, ограничено малой доступностью производных 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксида, реакцией которых с алкинами синтезируют исходные циклоаддукты 1. В отличие от этого, 2,5-дизамещенные 4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксиды являющиеся значительно более доступными соединениями и могли бы выступить в качестве предшественников тех же самых производных изоксазола 2, поскольку при взаимодействии с алкинами образуют циклоаддукты 8.

Показано, что в присутствии *пара*-толуолсульфокислоты в метанольном растворе соединения 8 также претерпевают расщепление имидазольного цикла с

образованием тризамещённых изоксазолов 2. Согласно данным спектроскопии ЯМР реакционной смеси реакция протекает без каких-либо побочных процессов и конверсия составляет 100 %.



$\text{R}_1 \quad \text{R}_2 \quad \text{R}_3 \quad \text{R}_4$
8a Me Ph OMe CO₂Me
8b Ph Ph OMe CO₂Me
8в CN Ph OMe CO₂Me
8г Ph Et OMe CO₂Me
8д Ph Ph Me Ph

Схема реакции, по-видимому, включает первоначальное протонирование атома азота N(1) и разрыв связи C(7a)–N(1) с образованием ароматического катиона 9, который далее превращается в изоксазол 2.

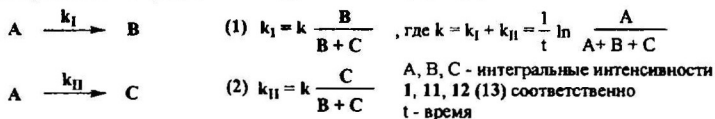
3.1. Термически инициируемые перегруппировки

Таблица 3. Термолиз производных 2,2,3,3-тетраметил-7a-R-1,2,3,7a-тетрагидро-имидazo[1,2-b] изоксазола 1.

Реа- гент	Условия реакции			Продукт, выход, %		
	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	11	12	13
1a	толуол	105	52	25	-	-
1б	толуол	105	20	79	-	-
1г	толуол	135	4	50	-	-
1в	толуол	110	79	20	-	-
	ДМСО	130	5	-	-	25
1д	толуол	131	2.5	22	-	-
	толуол	135	1.5	-	-	30
1е	бензол	80	2	-	-	88
1м	толуол	135	15	29	7	-
1л	толуол	105	79	-	78	-
1н	толуол	80	4	-	46	-
1к	бензол	80	37	-	-	50
1п	толуол	150	6	-	50	-
1р	толуол	131	6.5	25	50	-
1с	толуол	131	7.5	23	55	-

Обнаружено, что при термолизе 1 происходит образование производных азометиновых илидов 11 (реакция I) и (или) продуктов миграции заместителя R₂ к атому азота N4 12 (реакция II). Реакция II протекает только в случае ароматического заместителя или стирильной группы (R₂ = Ar, -CH=CH-Ph). В случае, если R₁ = H R₃ = R₄ = CO₂Me, соединения 12 способны претерпевать внутримолекулярную циклизацию с образованием продуктов 13 (табл 3). Строение продуктов перегруппировок доказано с привлечением спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. ИК и УФ, а также данных рентгеноструктурного анализа.

Методом спрямления кинетических кривых в координатах: логарифм константы скорости реакции ($\ln k$) от времени, было показано, что реакции I и II имеют первый порядок по реагенту. Методом спектроскопии ЯМР ^1H , исходя из интегральных интенсивностей продуктов реакции и реагента, были определены состав смеси и концентрации компонентов. Константы скорости k_1 и k_2 параллельных процессов определяли по уравнениям (1) и (2).



Образование азометиновых илидов **11** связано с протеканием перегруппировки, по-видимому, происходящей через первоначальное образование азиридина **10**, и его дальнейшее раскрытие. Факт отсутствия сигналов атомов ацилазиридина **10** в спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей позволяет предположить, что если реакция происходит через стадию его образования, то она является лимитирующей. Показано, что полярность растворителя (табл. 4), и природа заместителя R_2 (табл. 5), влияют на скорость реакции **1** незначительно. Такие результаты противоречат стадийному цвиттер-ионному пути образования ацилазиридина.

Таблица 4. Зависимость константы скорости k_1 реакции I от растворителя.

Растворитель	CCl ₄	Толуол	ацетон	ДМСО
диэлектрическая проницаемость	2.28	2.38	20.7	49
$k_f \times 10^6, \text{с}^{-1}$ (1b , 105 °С)	3.0±0.4	9.3±0.9	5.6±0.5	7.6±0.6

Таблица 5. Зависимость константы скорости k_1 реакции I от заместителя R_2 для Ia-д в толуоле.

R ₂	Me	t-Bu	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph
k ₁ × 10 ⁵ , c ⁻¹ (131 °C)	-	-	7.4 ± 0.1	11.8 ± 0.2
k ₁ × 10 ⁶ , c ⁻¹ (105 °C)	5.5 ± 0.2	15.0 ± 0.5	-	9.3 ± 0.9

Процесс образования соединений **12** (путь II) представляет собой миграцию заместителя R_2 из положения **7a** в исходной структуре **1** к атому азота N4. Возможность миграции к атому азота N1 исключена, поскольку введение заместителя R_1 не препятствует протеканию реакции.

Таблица 6. Зависимость константы скорости k_{II} реакции II для **1в,д,е** от природы растворителя.

k_{II}, c^{-1}	T, °C	R_2	растворитель (ε)			
			CCl ₄ (2.28)	Толуол (2.38)	Ацетон (20.7)	ДМСО (49)
$k_{II} \times 10^6$	105	Ph	0.5±0.1	1.6±0.1	2.2±0.3	14.0±0.3
$k_{II} \times 10^5$	131	Ph	-	2.0±0.1	-	17±2
$k_{II} \times 10^4$	131	4-MeO-C ₆ H ₄	-	2.3±0.2	-	21±2
$k_{II} \times 10^7$	20	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	7.6±0.5	32±2	130±10	1000±100

Таблица 7. Зависимость константы скорости k_{II} реакции II от заместителей R_1 и R_2 при различной температуре для **1в,д,е,к-н** в толуоле.

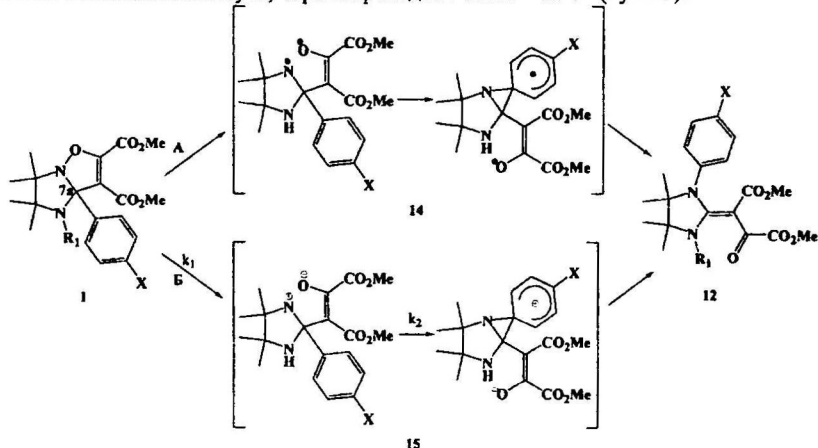
	T, K	k_{II}, c^{-1}	ΔG^\ddagger_{298} , ккал/моль	$k_{II}(298)^*, c^{-1}$
1в	378	$1.6 \pm 0.1 \times 10^{-6}$	32.1**	2.5×10^{-11}
	394	$7.4 \pm 0.2 \times 10^{-6}$		
	404	$2.0 \pm 0.1 \times 10^{-5}$		
	413	$4.6 \pm 0.2 \times 10^{-5}$		
	423	$9.7 \pm 0.7 \times 10^{-5}$		
1д	358	$3.6 \pm 0.1 \times 10^{-6}$	29.4	2.1×10^{-9}
	378	$2.0 \pm 0.2 \times 10^{-5}$		
	404	$2.3 \pm 0.2 \times 10^{-4}$		
1е***	293	$3.2 \pm 0.2 \times 10^{-6}$	24.6	5.6×10^{-6}
	333	$1.9 \pm 0.1 \times 10^{-4}$		
	353	$1.1 \pm 0.1 \times 10^{-3}$		
1к	358	$9.5 \pm 0.5 \times 10^{-6}$	29.0	4.2×10^{-9}
	378	$6.7 \pm 0.7 \times 10^{-5}$		
	404	$7.4 \pm 0.2 \times 10^{-4}$		
1м	378	$1.4 \pm 0.1 \times 10^{-6}$	32.1	2.5×10^{-11}
	404	$2.0 \pm 0.2 \times 10^{-5}$		
	423	$1.1 \pm 0.1 \times 10^{-4}$		
1л	358	$2.3 \pm 0.1 \times 10^{-6}$	29.9	9.4×10^{-10}
	378	$3.9 \pm 0.2 \times 10^{-5}$		
	404	$4.9 \pm 0.5 \times 10^{-4}$		
1н	333	$4.3 \pm 0.2 \times 10^{-6}$	27.6	4.2×10^{-8}
	353	$3.7 \pm 0.2 \times 10^{-5}$		
	378	$4.8 \pm 0.2 \times 10^{-4}$		

* константы скорости приведённые к температуре 298 К; ** $\Delta H^\ddagger_{298} = 30.8$ ккал/моль, $\Delta S^\ddagger_{298} = -4.4$ кал/моль·К; *** в дейтеротолуоле

Показано, что с ростом полярности растворителя скорость этой перегруппировки заметно увеличивается, что может служить указанием на высокую полярность переходного состояния этого процесса (табл. 6).

Обнаружено, что заместители R_1 , R_2 оказывают большое влияние на константу скорости реакции. Значения энергий Гиббса ($\Delta G^\#_{298}$), энтальпий ($\Delta H^\#_{298}$) и энтропий ($\Delta S^\#_{298}$) активации вычислены по уравнению Эйринга [$\ln k = \ln(kT/h) - (\Delta G^\#_{298}/RT)$]. Установлено, что увеличение π -донорной способности заместителя R_2 способствует его миграции и наоборот – её снижение замедляет реакцию. Активационный барьер для миграции стирильной группы ($R_2 = -CH=C-Ph$, **1к**) находящейся в положении **7а**, на 3 ккал/моль меньше, чем для фенильной ($R_2 = Ph$, **1в**) (табл. 7). Введение метильной группы к атому азота $N1$ $R_1 = Me$ (**1л,н**), снижает активационный барьер примерно на 2 ккал/моль по сравнению с незамещёнными соединениями (**1в,д**) $R_1 = H$.

Можно предложить три наиболее вероятных варианта механизма перегруппировки: несогласованный процесс, протекающий либо через бирадикальный интермедиат **14** (путь А), либо через цвиттер-ионный интермедиат **15** (путь Б) а также согласованный путь, через переходное состояния **16** (путь В).



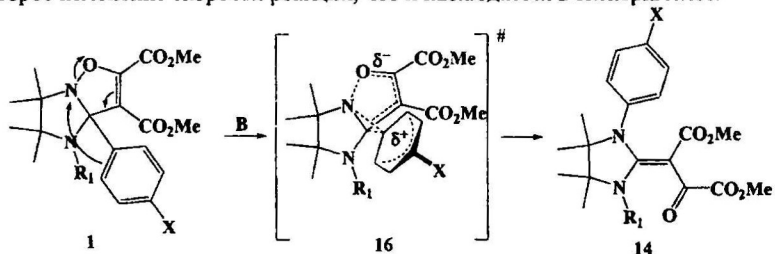
Путь А представляется маловероятным поскольку, полярность растворителя, как правило, не оказывает существенного влияния на радикальные реакции. Кроме того, любые заместители, находящиеся в *para*-положении фенильного фрагмента R_2 , должны облегчать процесс образование бирадикального интермедиата **14**, что не согласуется с экспериментальными данными.

Учитывая, что в спектре ЯМР 1H реакционных смесей не наблюдаются сигналы интермедиата **15**, для оценки возможности протекания реакции по цвиттер-ионному механизму (путь Б), необходимо проанализировать два граничных варианта: лимитирующая стадия – гетеролитический разрыв связи N-O (k_1) с образованием **15**, и лимитирующая стадия – миграция заместителя (k_2). В первом случае ($k_1 < k_2$) не должно наблюдаться заметного π -донорного влияния заместителя R_2 на скорость реакции, что противоречит данным эксперимента (табл. 6). В том случае, если бы лимитирующей была вторая стадия, она представляла бы собой реакцию ароматического электрофильного замещения (электрофильного аминирования). Сравнительно невысокие значения $\rho \sim -2 \sim -3$ по сравнению с известными чувствительностями реакций электрофильного замещения в ароматическом

ряду ($\rho \sim -6$ – -12) свидетельствует о том, что переходное состояние является более ранним, чем в обычных реакциях электрофильного замещения и о меньшей степени переноса положительного заряда на « σ -комплекс». Следует отметить, что в случае образования интермедиата **15** в качестве конкурентного процесса могло происходить образование ацилазиридинов **10**, и в этом случае скорость реакции образования последних зависела бы от полярности растворителя, что противоречит экспериментальным данным, представленными выше.

Наиболее вероятным для реакции II представляется одностадийный процесс, протекающий через переходное состояние **16**. Обратим внимание на то, что переходное состояние **16** более полярно, чем исходное соединение **1**. Положительный заряд делокализован на атомах N4, C7a и ароматическом кольце, а отрицательный – эффективно делокализован по π -системе «уходящей группы» в активированном комплексе **16**.

Хотя скорость согласованных процессов зачастую не чувствительна к природе растворителя, при полярном переходном состоянии **16**, вполне возможно некоторое изменение скорости реакции, что и наблюдается в эксперименте.



Приведённые по формуле Эйринга к 25 °С константы скорости миграции в ряду N-незамещённых ($R_1 = H$) и N-метилзамещённых ($R_1 = Me$) соединений **1** представлены в таблице 7. Обнаружено, что влияние заместителя X в *para*-положении фенильного кольца коррелирует с электрофильными константами Гаммета σ^+ . Чувствительности реакции в двух реакционных сериях составили -3.2 ($R_1 = H$) и -2.3 ($R_1 = Me$) соответственно (рис. 1).

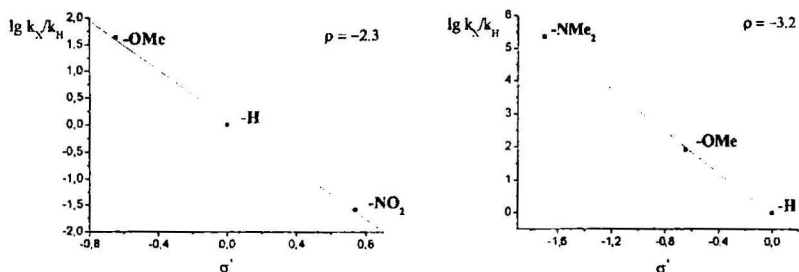
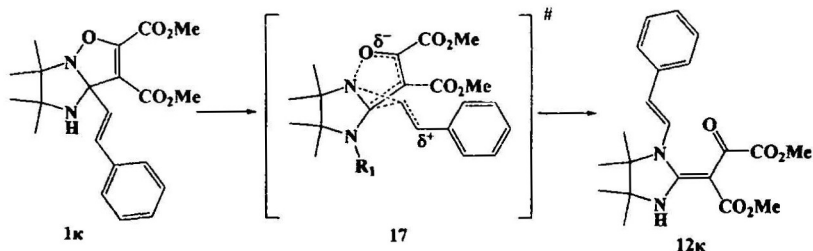


Рис. 1

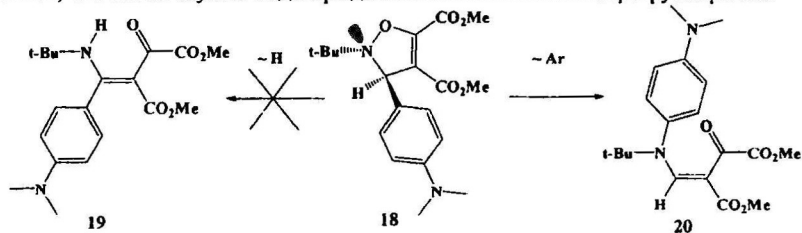
Таким образом, с позиции полярного переходного состояния может быть объяснено влияние заместителя R_2 : π -доноры, стабилизируют σ -комплекс в переходном состоянии, снижая энергию активации и увеличивая скорость реакции.



При миграции стиральной группы, в переходном состоянии должен образовываться аналог бензильного катиона 17, что, очевидно, уменьшает энергетический барьер реакции, по сравнению с процессами, связанными с образованием σ -комплекса 16 при $R_2 = \text{Ph}$, поскольку в этом случае не происходит нарушение ароматической системы в составе мигрирующей группы, а делокализация заряда остается достаточно эффективной. С этим, очевидно, связано наблюдаемое заметное увеличение скорости миграции в случае 1к по сравнению с 1в.

Показано, что заместители R_3, R_4 в положениях 6,7 в молекуле 1 также оказывают влияние на энергетику переходного состояния (и скорость реакции): электроноакцепторные группы в данном случае стабилизируют частичный отрицательный заряд в переходном состоянии и ускоряют реакцию. В случае соединения 1п, у которого в положении 6 находится менее электроноакцепторный заместитель – фенильная группа ($R_4 = \text{Ph}$), изомеризация протекает медленней примерно на три порядка по сравнению с соединением 1е ($R_4 = \text{CO}_2\text{Me}$). Более акцепторные заместители в положении 7 в соединениях 1р,с ($R_3 = \text{COMe}, \text{CN}$) напротив ускоряют перегруппировку в 2-3 раза по сравнению с 1п ($R_3 = \text{CO}_2\text{Me}$).

Показано, что необходимым условием для протекания перегруппировки, является *син*-расположение мигранта и неподелённой пары атома азота, к которой происходит миграция. Так, в соединении 18 этому условию, в силу стерических препятствий, удовлетворяет только ароматический заместитель. Атом водорода, так же являющийся хорошим мигрантом, находится с противоположной стороны. При термоллизе 18 происходит образование продукта миграции ароматического заместителя 20, но не наблюдается образования 19 – продукта миграции атома водорода. Такая стереоселективность характерна для согласованных процессов, что также служит подтверждением механизма этой перегруппировки.



Для объяснения наблюдаемых особенностей миграции заместителя и детального рассмотрения механизма, построена квантово-механическая модель этого процесса. Проведённые *DFT* расчёты в приближении РВЕ в базе 3z, позволили построить энергетическую поверхность реакции в координатах разрывающейся связи

N-O (r) и валентного угла R_2 -C-N (L) (рис 2). За ноль приняты соответственно длина связи $r(N-O)$ и угол $L(R_2-C-N)$ в исходном соединении **1**.

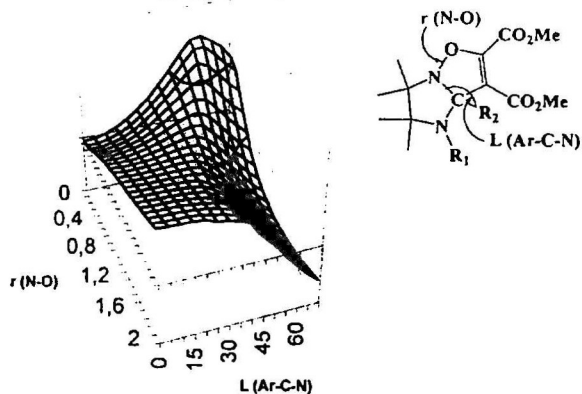


Рис. 2

Отсутствие локальных минимумов на энергетической поверхности свидетельствует о том, что в газовой фазе наиболее энергетически выгодным является согласованный путь (рис. 2). Это, в частности, ставит под сомнение возможность образования цвиттер-ионного интермедиата **15** на пути к продуктам миграции заместителя **12**.

Таблица 8. Величины расчётных активационных барьеров $\Delta G^\#_{298}$, свободных энергий реакций ΔG°_{298} и геометрические характеристики Δr , ΔL переходных состояний для перегруппировок **1в-е,к-н**.

R_2	$\Delta G^\#_{298}$, ккал/моль	Δr (N-O) (Å)	ΔL (Ar-C-N)	ΔG°_{298} , ккал/моль
1г	24.60	0.953	32.443	-47.76
1в	22.58	0.960	32.052	-48.20
1д	20.26	0.964	31.514	-48.09
1е	16.90	0.966	30.14	-48.57
1к	17.74	-	-	-50.38
1м	21.58	0.932	30.051	-48.55
1л	19.61	0.930	29.617	-47.87
1н	17.34	0.926	28.898	-51.06

С использованием стандартных расчётных методик, определено строение ряда переходных состояний для **1в-е,к-н** (рис 3). Геометрические характеристики переходных состояний, а также величины расчётных активационных барьеров ($\Delta G^\#_{298}$), вычисленные с учётом первого колебательного уровня, и свободных энергий реакций (ΔG°_{298}) представлены в таблице 8.

Значения ΔG°_{298} свидетельствуют о большой термодинамической выгодности, и, следовательно, необратимости этого процесса. Согласно постулату Хэммонда, экзотермические реакции протекают через ранние переходные состояния, что находится в соответствии с предложенной выше моделью.

Сопоставление расчётных и экспериментальных значений $\Delta G^\#_{298}$ демонстрирует хорошее количественное соответствие этих величин в рядах N-незамещённых **1в,д,е,к** и N-метилзамещённых **1л-н** (рис. 4). Однако разница между значениями $\Delta G^\#_{298}$ в расчётах и эксперименте достигает 10 ккал/моль, что может быть объяснено отсутствием в расчётах учёта заметного влияния растворителя, которое наблюдается экспериментально. Расчётное значение чувствительности реакции ρ (рассчитанные по формуле $\rho = [(\Delta G^\#_{298})_X - (\Delta G^\#_{298})_H] / [2.303 \times \sigma^+]$) имеет невысокое значение и составляет в рассматриваемых нами двух реакционных сериях -1.4 ($R_1 = H$) и -1.3 ($R_1 = Me$), в то время как экспериментально оценённые значения ρ составляют -3.2 и -2.3 соответственно. Последний факт свидетельствует о том, что расчёт предсказывает более раннее переходное состояние, с меньшей степенью разделения зарядов и, как следствие, меньшей чувствительностью, чем наблюдается в эксперименте. Кроме того, для обеих серий расчёт даёт очень близкие величины чувствительностей, в то время как в случае перегруппировок **1** при $R_1 = H$ ρ имеет заметно большую величину.

Общая картина, позволяет говорить о корректности предложенной квантово-механической модели и возможности использовать её для количественной оценки экспериментальных данных в рамках отдельных реакционных серий.

Особенностью структуры переходного состояния, согласно расчётным данным, является непропорциональная «удлиненность» разрывающейся $C(7a)-C(i)$ (1.669 Å) и образующейся $C(i)-N(4)$ (1.946 Å) связей (рис. 3). Для sp^3 -гибридных

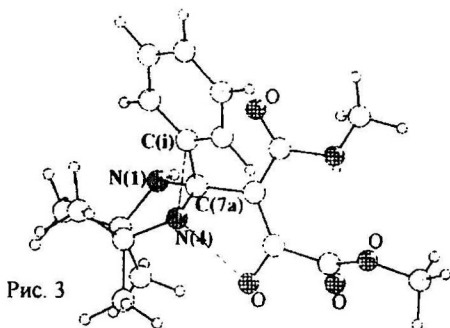


Рис. 3

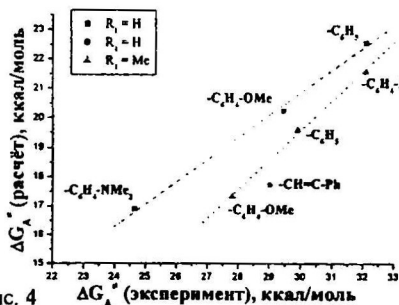


Рис. 4

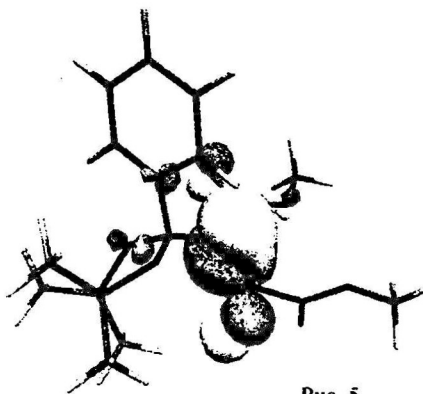


Рис. 5

центров характерные длины этих связей составляют соответственно 1.537 Å и 1.472 Å. Таким образом, переходные состояния для реакций II можно рассматривать как σ -комплекс на ранней стадии его формирования.

Рассчитанный активационный барьер для N-метилированных производных 1л-н в среднем на 3 ккал/моль меньше, чем для соответствующих N-незамещённых соединений 1в-д (табл. 8). Этот результат находится в соответствии с наблюдаемым эффектом этого заместителя (табл. 7). Объяснение такого ускорения процесса миграции при введении метильной группы может быть получено при рассмотрении граничных орбиталей переходного состояния. *DFT* расчёты показывают, что электронная пара атома азота N1 вносит существенный вклад в ВЗМО переходного состояния (рис. 5) и тем самым оказывает стабилизирующее действие. Введение метильного заместителя R₁ увеличивает электронодонорную способность атома азота N-1, приводя к наблюдаемому ускорению реакции.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что в кислой среде происходит расщепление имидазолидинового цикла в составе молекулы производных 7а-R-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола приводящее к образованию тризамещённых изоксазолов. На основании данных о влиянии среды и структуры субстрата на состав реакционных смесей предложен аргументированный механизм, включающий первоначальное кислотно-катализируемое элиминирование (E1).

2. Продемонстрирована возможность синтеза тризамещённых изоксазолов исходя из производных 3,7а-дигидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола путём кислотно-катализируемого расщепления имидазолинового цикла.

3. Обнаружено, что производные 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола претерпевают термически инициируемые перегруппировки в двух направлениях. Продуктами одной перегруппировки являются азометиновые илиды – производные 4,5-дигидро-1*H*-имидазола, а другой – продукты миграции заместителя – производные имидазолидина, либо метил 2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пиррол[1,2-*a*]имидазол-7-карбоксилата.

4. Определено влияние полярности растворителя и структурных факторов, на скорости наблюдаемых конкурентных процессов. Выявлены факторы, ускоряющие процесс миграции заместителя:

- а) увеличение полярности растворителя ускоряет процесс миграции заместителя;
- б) влияние заместителя в ароматическом кольце на скорость его миграции коррелирует с электрофильными константами Гаммета;
- в) введение метильной группы к атому азота N1 значительно увеличивает скорость перегруппировки.

5. На основании совокупности экспериментальных данных и результатов *DFT* расчётов, проведённых в базисе 3Z, для перегруппировки, связанной с миграцией заместителя и образованием производных имидазолидина, предложена модель согласованного процесса, имеющего полярное переходное состояние. Эта модель позволяет дать объяснение основным особенностям процесса, а также прогнозировать поведение структурно близких производных 2,3-дигидроизоксазола в отношении термически инициируемых перегруппировок.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Чуканов Н.В., Попов С.А., Романенко Г.В., Резников В.А. Превращение производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола в изоксазолы // Известия АН Сер. Хим., – 2007. – № 6 – С. 1382-1387.
2. Чуканов Н.В., Морозов Д.А., Казанцев М.С., Попов С.А., Григорьев И.А., Резников В.А. Превращение производных 3,7а-дигидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола в изоксазолы // Бутлеровские сообщения, – 2007. – Т.11. №2. – С. 7-11.
3. Chukanov N.V., Popov S.A., Romanenko G.V., Reznikov V.A. The unusual thermal transformations of the dimethyl 2,2,3,3-tetramethyl-7a-R-1,2,3,7a-tetrahydro-imidazo[1,2-*b*]isoxazole-6,7-dicarboxylate derivatives // Tetrahedron – 2008. – V. 64 – N 31. – P. 7432-7436.

Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:

4. Чуканов Н. В. Перегруппировки в ряду производных 2,2,3,3-тетраметил-7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола // Материалы международной конференции молодых учёных по фундаментальным наукам «Ломоносов 2006» – Москва, 2006 – «Химия» т.2, С. 201.
5. Чуканов Н. В. Перегруппировки в ряду производных 2,2,3,3-тетраметил-7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола // Тезисы докладов XVI Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» – Екатеринбург, 2006 – С. 287.
6. Чуканов Н. В., Попов С. А., Романенко Г. В., Резников В. А. Необычные перегруппировки в ряду производных 2,2,3,3-тетраметил-7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола // Материалы международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» – Санкт-Петербург, 2008 – С. 175-176.

Формат бумаги 60х84 1/16. Объем печати 1 печ. лист.
Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090 Новосибирск 90, пр. ак. Лаврентьева

